



О.М. МИРОНЕЦЬ, С.М. ШОЛОМОН

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Антиамілоїдна імунотерапія ранньої хвороби Альцгеймера: леканемаб і донанемаб — доказова база, ARIA та межі терапії, що модифікує перебіг захворювання (огляд літератури)

Антиамілоїдні моноклональні антитіла (mAbs) змінили терапевтичний ландшафт хвороби Альцгеймера від суто симптоматичного ведення у бік біологічно-таргетного втручання. Леканемаб і донанемаб є першими агентами, які продемонстрували статистично значуще уповільнення клінічного погіршення в рандомізованих дослідженнях III фази поряд із виразним зниженням амілоїдного навантаження.

Мета роботи — надати доказово обґрунтовану, критичну нарративну оцінку леканемабу та донанемабу при ранній хворобі Альцгеймера з акцентом на інтерпретації ефективності, ARIA (amyloid-related imaging abnormalities, амілоїд-асоційовані MPT-аномалії), узагальненості результатів, здійсненності для системи охорони здоров'я та практичних межах класифікації цих втручань як терапії, що модифікує перебіг захворювання.

Матеріали та методи. Проведено нарративний синтез первинних публікацій клінічних досліджень, фармакологічних і біомаркерних робіт, чинних регуляторних документів США та Європейського Союзу, практичних настанов щодо MPT/ARIA, аналізу придатності популяції та фармако-економічних оцінок із фіксацією доказової бази станом на 6 лютого 2026 року. Дані конференцій/прес-релізів мали нижчу визначеність.

Результати. Обидва mAbs забезпечують помірні абсолютні клінічні ефекти протягом 18 міс/76 тиж (залежно від протоколу). Для леканемабу: різниця CDR-SB приблизно $-0,45$ на 18 міс, для донанемабу: різниця iADRS близько $+2,9-3,25$ на 76 тиж або CDR-SB $-0,67/-0,70$ залежно від популяції. Зміни біомаркерів перевищують клінічні. ARIA, як наслідок такого терапевтичного підходу, є поширеною, генотип-залежною та організаційно центральною для безпечності лікування пацієнтів. Співвідношення користь/ризик є найсприятливішим у ретельно відібраних пацієнтів на ранніх стадіях за умови ведення в програмах із доступом до магнітно-резонансної томографії. Екстраполяція на ширші популяції в рутинній практиці обмежується недостатньою доступністю, значним тягарем моніторингу та економічними компромісами.

Висновки. Антиамілоїдні mAbs є біологічно хворобомодифікаційними, але клінічно обмеженими: вони сповільнюють прогресування, а не зупиняють чи реверсують захворювання. Їхня поточна роль є умовною, залежною від інфраструктури та етично пов'язаною з прозорою комунікацією щодо середньої користі, нетривіального ризику ARIA та нерівності доступу.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, леканемаб, донанемаб, амілоїд-асоційовані візуалізаційні зміни, хворобомодифікаційна терапія, церебральна амілоїдна ангіопатія, економіка охорони здоров'я.

Леканемаб і донанемаб змінили терапевтичну дискусію щодо хвороби Альцгеймера (ХА), оскільки це перші затверджені агенти, які сприяли зниженню вмісту амілоїду та статистично значущому гальмуванню клінічного прогресування на ранніх стадіях хвороби [5, 31, 34, 37]. Це становить принципову відмінність від інгібіторів холінестерази та мемантину, які залишаються основними засобами симптоматичної терапії. Проте докази, на підставі яких їх затверджено як препарати для клінічного застосування, також зумовлюють контраверсію: абсолютні клінічні відмінності на антиамілоїдній імунотерапії є доволі скромними, лікування інтенсивне, а його безпечність підконтрольна ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities).

Концепт амілоїдного каскаду залишається фундаментальним. Водночас у сучасних формулюваннях амілоїд розглядається як необхідний, але недостатній фактор патогенезу. Клінічну траєкторію захворювання визначають також інші взаємопов'язані процеси, зокрема поширення тау, нейроімунна активація та порушення функціонування синаптичних мереж [2, 7, 16, 20]. Тому в межах послідовної оцінки не можна розглядати видалення амілоїдних бляшок як еквівалент користі для пацієнта.

Цей огляд висуває навмисно суворо сформульовану тезу: антиамілоїдні моноклональні антитіла є хворобомодифікаційними в біологічному сенсі, але їхні межі визначаються специфікою стадії, необхідністю інтенсивного та безпечного введення та обмеженими можливостями для масштабування у реальній клінічній практиці. Головне аналітичне питання полягає не в тому, чи «діють» препарати в умовах клінічних випробувань, а в тому, чи залишається їхня чиста користь виправданою після врахування ризику ARIA, зовнішньої валідності та альтернативних витрат.

Патобіологія ранньої хвороби Альцгеймера в контексті імунотерапії

Генерація/агрегація амілоїду, шляхи виведення та синаптотоксичні види

В основі патофізіології ХА лежить акумуляція, що наростає, видів амілоїду- β (A beta) від мономерів до олігомерного/протофібрилярного/фібрилярних станів, розчинні агреговані форми суттєво впливають на синаптичну токсичність і мережеву дисфункцію [2, 16, 20]. Системи стадіювання *in vivo* визначають ХА біологічно за маркерами амілоїду, тау-білка і нейродегенерації (логіка АТН), що пояснює, чому антиамілоїдна імунотерапія є найбільш обґрунтованою до розвитку обширного каскадного ушкодження [18].

Шляхи очищення амілоїду розподілені між мікрогліальним фагоцитозом, периваскулярним дренажем і транспортом крізь гематоенцефалічний бар'єр. Антитіло-опосередковане підсилення фагоцитозу механістично пов'язано із Fc-залежним

імунним залученням, а доклінічні дані свідчать, що комплемент-опосередкована сигналізація може модулювати цей процес [39]. Практичний висновок полягає в тому, що залучення терапевтичної мішені в паренхімі та судинних компартментах може одночасно сприяти видаленню бляшок й індукувати судинно-запальні візуалізаційні феномени.

Взаємозв'язок між амілоїдом, тау-білка, нейрозапаленням та нейродегенерацією

Сучасні узагальнення підтримують багатопарову модель, в якій зниження вмісту амілоїду може впливати на окремі частини низхідної (downstream) біології, проте не усуває вже сформовану таупатію, гліальну активацію та дегенерацію на рівні нейронних мереж [3, 20]. Це узгоджується з поведінкою клінічних випробувань: зміни в біомаркерів є значними й ранніми, тоді як різниця за когнітивно-функціональними показниками розвивається повільніше та є чисельно меншою [34, 37].

У клінічно-прикладному сенсі антиамілоїдне лікування слід інтерпретувати як втручання, що змінює швидкість прогресування хвороби, а не визначає кінцевого результату терапії. Ця відмінність лежить в основі наведеного нижче аргументу щодо меж: сповільнення є продемонстрованим, зворотний розвиток — ні.

Фармакологія та молекулярні механізми антиамілоїдних антитіл

Леканемаб: цільові (таргетні) форми, властивості зв'язування, ефекторні функції, фармакокінетика/фармакодинаміка

Леканемаб — це гуманізоване IgG1 моноклональне антитіло, спрямоване проти агрегованих розчинених і нерозчинених видів амілоїду- β [9]. Додаткові дані біохімічного дослідження зв'язування *in vitro* також демонструють високу селективність до протофібрилярних збірок А β , отриманих із мозкової тканини пацієнтів із ХА, що підтримує профіль мішені, який не обмежується лише зрілими бляшками [19].

Аналізи PK/PD показують залежне від дози та часу зниження рівня амілоїду за даними амілоїдної позитрон-емісійної томографії (ПЕТ) і пов'язують експозицію препарату з градієнтами ризику ARIA-E/ізолюваної ARIA-H, що механістично узгоджується з «on-target» мобілізацією судинного амілоїду [17, 24]. В офіційній інструкції із застосування (labeling) указано внутрішньовенне дозування 10 мг/кг кожних 2 тиж із можливістю підтримувальної терапії через 18 міс. Моніторинг із використанням магнітно-резонансної терапії (МРТ) інтегрований у протоколи контролю/регулювання дозування [9].

Донанемаб: цільові види (plaque-асоційовані форми), ефекторні функції, PK/PD

Донанемаб також є гуманізованим IgG1, але спрямований проти нерозчинного N-трункованого

піроглутамат модифікованого амілоїду- β , така епітоп-стратегія, асоційована з бляшками, підтримує швидке зниження рівня бляшкового амілоїду та протоколізоване припинення лікування після досягнення амілоїдного зниження [12, 25].

Популяційні РК-аналізи пов'язують експозицію препарату зі зменшенням вмісту амілоїду та ризиком ARIA. Подальші роботи з модифікації титрації демонструють зниження частоти/виразності ARIA без очевидної втрати ефекту зниження вмісту/рівня бляшок, що натякає: дизайн режиму введення є керованим «важелем» ризику, а не фіксованою токсичністю класу [13, 38].

Трансляційні біомаркери: амілоїдний ПЕТ/ліквор, плазмові біомаркери, тау-ПЕТ, нейрофіламент легкого ланцюга (NfL)

Обидві програми спираються на підтвердження амілоїдної патології на вихідному рівні (ПЕТ або цереброспінальної рідини у ключовому дослідженні леканемабу; амілоїд плюс тау-ПЕТ стратифікація у ключовому дослідженні донанемабу) [34, 37]. РК/PD-роботи, пов'язані з випробуваннями леканемабу, підтримують паралельні зміни плазмових біомаркерів ХА на тлі зниження амілоїду [17]. Донанемаб використовував тау-ПЕТ операційно для збагачення вибірки та стратифікованого тестування ефективності [34].

Не вирішено питання щодо функції перетворення «біомаркер → функція» на рівні конкретного пацієнта: зміни біомаркерів є очевидними, але індивідуалізоване прогнозування клінічно значущої користі є неточним [15, 26].

Докази клінічної ефективності при ранній хворобі Альцгеймера

Ключові докази щодо леканемабу

У дослідженні CLARITY AD 1795 учасників віком від 50 до 90 років із ранньою ХА та підтвердженою амілоїдною патологією рандомізували у співвідношенні 1 : 1 до груп леканемабу 10 мг/кг внутрішньовенно кожних 2 тиж або плацебо протягом 18 міс [37]. Первинною кінцевою точкою була зміна за шкалою CDR-SB (Clinical Dementia Rating — Sum of Boxes, сумарний бал клінічної оцінки деменції).

Леканемаб продемонстрував статистично значуще уповільнення клінічного погіршення порівняно з плацебо; основні кількісні результати наведено в табл. 1 [37].

Узгоджені зміни за вторинними кінцевими точками ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive Subscale, 14-item version), ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), ADCS-MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study — Activities of Daily Living scale for Mild Cognitive Impairment) та амілоїдним ПЕТ додатково підтримували висновок про клінічну й біологічну активність препарату [37].

Інтерпретація клінічної значущості залишається дискусійною. Огляди щодо мінімально клінічно значущої різниці (MCID) виявили, що зміни CDR-SB приблизно на рівні +1 (при легкому когнітивному порушенні (Mild Cognitive Impairment (MCI)) до +2 (при легкій ХА) можуть відповідати клінічно значущим порогам, тоді як середня міжгрупова різниця на 18-й місяць у дослідженні була меншою за ці величини [26]. Це не заперечує наявності користі, а переосмислює її як популяційне уповільнення прогресування з варіабельною «відчутністю» на рівні окремого пацієнта.

Ключові докази щодо донанемабу

У дослідженні TRAILBLAZER-ALZ 2 1736 учасників із ранньою симптоматичною ХА, підтвердженою амілоїдною патологією та низьким/середнім або високим тягарем тау за ПЕТ, рандомізували до груп донанемабу або плацебо на 76 тиж [34]. Первинною кінцевою точкою була зміна за шкалою iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, інтегрована шкала оцінки перебігу хвороби Альцгеймера).

Донанемаб також продемонстрував статистично значуще уповільнення когнітивно-функціонального погіршення порівняно з плацебо як у популяції з низькою/помірною тау-патологією, так і в комбінованій популяції; ключові результати за iADRS наведено в табл. 1 [34].

Подібну спрямованість ефекту спостерігали і за CDR-SB; відповідні кількісні показники також узгальнено в табл. 1 [34].

У маркуванні FDA наведено узгоджені за напрямом дані щодо ефективності, які підтверджують результати основної публікації [12].

Як і у випадку леканемабу, розміри клінічного ефекту є статистично вірогідними, але чисельно помірними. Протокольно передбачений у групі донанемабу перехід на плацебо після зниження амілоїду зумовлює клінічно важливе питання щодо впровадження: стійкість ефекту після припинення терапії є правдоподібною, але не достатньо вивченою поза межами вікон спостереження в межах випробування [12, 13].

Порівняльна інтерпретація: розміри ефекту, популяції, кінцеві точки та які порівняння є некоректними

Міждослідницьке ранжування антитіл як «кращого» є методологічно некоректним, оскільки селективний відбір пацієнтів, ієрархія кінцевих точок, логіка дозування й тау-стратифікація суттєво відрізнялися [34, 37]. У леканемабу первинним аналізом була CDR-SB на 18-му місяці, у донанемабу — iADRS на 76-му тижні із «gated» контролем множинності та популяціями, визначеними за рівнем тау. Тому прямі порівняння ефективності слід розглядати лише як такі, що генерують гіпотези.

Проте існує обґрунтований спільний сигнал: обидва препарати демонструють послідовну спря-

Т а б л и ц я 1

Порівняння ефективності препаратів і плацебо (ключові кінцеві точки)

Препарат дослідження	Кінцева точка (період)	Активна терапія	Плацебо	Міжгрупова різниця	Інтерпретація
Леканемаб (CLARITY AD)	CDR-SB (18 міс)	1,21	1,66	-0,45 (95 % ДІ -0,67...-0,23, $p < 0,001$)	Близько 27 % відносного сповільнення
Донанемаб (TRAILBLAZER-ALZ 2, low/medium tau)	iADRS (76 тиж)	-6,02	-9,27	+3,25 (95 % ДІ 1,88—4,62, $p < 0,001$)	Менше функціонально-когнітивне погіршення
Донанемаб (TRAILBLAZER-ALZ 2, combined)	iADRS (76 тиж)	-10,2	-13,1	+2,92 (95 % ДІ 1,51—4,33, $p < 0,001$)	Ефект зберігається в комбінованій популяції
Донанемаб (TRAILBLAZER-ALZ 2, low/medium tau)	CDR-SB (76 тиж)	1,20	1,88	-0,67 (95 % ДІ -0,95...-0,40, $p < 0,001$)	Помірний абсолютний клінічний ефект
Донанемаб (TRAILBLAZER-ALZ 2, combined)	CDR-SB (76 тиж)	1,72	2,42	-0,70 (95 % ДІ -0,95...-0,45, $p < 0,001$)	Уповільнення близько 29 % щодо плацебо

Джерела: [12], [34], [37].

Т а б л и ц я 2

Порівняння ризиків ARIA, %

Показник ARIA	Леканемаб (Дослідження 2)	Плацебо (леканемаб)	Донанемаб (Дослідження 1)	Плацебо (донанемаб)	Донанемаб, модифікований режим (Дослідження 2)
ARIA (загалом)	21	9	36	14	29
ARIA-E	13	2	24	2	16
ARIA-H	17	9	31	13	25
Симптоматичні ARIA	3 (симптоматична ARIA); тяжкі симптоми —0,7	Немає даних	6 (симптоматична ARIA-E)	н/д	3 (симптоматична ARIA-E)

Джерела: [9], [12], [38], [41].

мованість ефектів за когнітивно-функціональними шкалами й амілоїдних біомаркерів на ранніх стадіях захворювання. Залишається невизначеним питання щодо клінічної доцільності лікування з урахуванням ризиків безпеки, гетерогенності відповіді та системних обмежень.

Безпечність і переносність: ARIA та інші аспекти

ARIA-E та ARIA-H: визначення, градація, час виникнення

ARIA-E — Edema/Effusion (набряк/випіт), ARIA-H — Hemosiderin events (гемосидеринові події (мікрокрововиливи та поверхневий сидероз)) [9, 12]. Обидва позначення використовують рентгенологічні ступені тяжкості (легкий/помірний/тяжкий) з критеріями розміру та кількості уражень.

Для леканемабу профіль ARIA характеризувався вищою частотою подій порівняно з плацебо; детальні показники наведено в табл. 2 [9]. Важливо, що ARIA-E найчастіше виникала рано, переважно в межах перших семи доз, а більшість клінічних

симптомів і MPT-змін зникали під час подальшого спостереження [9].

Для донанемабу частота ARIA також перевищувала плацебо, однак у дослідженнях і об'єднаних аналізах модифікований режим асоціювався зі зниженням ризику порівняно з початковою схемою [12, 38, 41]. Основні кількісні показники порівняння наведено в табл. 2.

Механістичне пояснення ARIA (CAA-центрична модель й альтернативні гіпотези)

З механістичного погляду ARIA найдоцільніше розглядати як феномен на рівні судинно-паренхіматозного інтерфейсу, що виникає під час прискореної мобілізації амілоїду, причому тягар церебральної амілоїдної ангіопатії (Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)) є ключовим субстратом [14, 35]. CAA-центрична модель підтримується генотиповими ефектами, базовим ризиком мікрокрововиливів/поверхневого сидерозу, а також історичним досвідом антиамілоїдної терапії, зокрема характерністю ARIA в «еру» бапінеузумабу [36].

Т а б л и ц я 3

Порівняння ризиків ARIA за генотипами ApoE, %

Показник	ApoE ε4/ε4 (гомозиготи)	ApoE ε4/+ (гетерозиготи)	Не-носії ε4
Леканемаб: ARIA (загалом)	45	19	13
Леканемаб: симптомна ARIA-E	9	2	1
Донанемаб: ARIA (загалом)	55	36	25
Донанемаб: симптомна ARIA-E	8	7	4

Джерела: [9], [12].

Альтернативні або комплементарні гіпотези — локальні запальні сигнальні каскади, транзиторні зміни в проникності гематоенцефалічного бар'єра та зміни периваскулярної дренажної динаміки під час антитіло-опосередкованого кліренсу [14, 35, 39]. Найпрактичніший висновок полягає не в прагненні до механістичної чистоти, а в управлінні ризиками: патобіологія ARIA є достатньо правдоподібною та відтворюваною, щоб обґрунтувати суворе ведення, ініційоване MPT-виявленням та його даними.

Стратифікація ризику (ApoE ε4, MPT-ознаки, супутні препарати)

Гомозиготність за ApoE ε4 (apolipoprotein E, аполіпопротеїн E) є найбільш відтворюваним генетичним підсилювачем ризику ARIA для обох препаратів [9, 12]. Порівняльні показники за генотипами наведено в табл. 3. Вони демонструють послідовне зростання ризику від не-носіїв до гетерозигот і найвищі значення у гомозигот.

Базові MPT-маркери вразливості при САА (мікрокрововиливи, поверхневий сидероз, перенесений більший крововилив) підвищують ризик і закладені в логіку критеріїв вилучення в різних програмах [9, 12]. Супутнє застосування антитромботичних засобів потребує обережності. У маркуванні леканемабу повідомляється про внутрішньомозковий крововилив > 1 см у 0,7 % (6/898) пацієнтів, які отримували леканемаб, порівняно з 0,1 % у групі плацебо в дослідженні 2, частота крововиливів була вищою серед пацієнтів з експозицією до антикоагулянтів (2,5 %, 2/79) [9]. Маркування донанемабу застерігає щодо тромболізу при гострих інсультподібних презентаціях, оскільки ARIA-E може імітувати ішемічний неврологічний дефіцит [12].

Графіки моніторингу й алгоритми ведення

Інструкція до леканемабу рекомендує виконати базове MPT і проводити контрольні дослідження перед інфузіями 3, 5, 7 і 14. У повідомленні FDA щодо безпеки в серпні 2025 р. наголошувалося на потребі більш раннього моніторингу між інфузіями 2 і 3 після фармаконаглядного аналізу тяжких ранніх випадків ARIA-E [9, 32]. Інструкція до донанемабу рекомендує базове MPT і контроль перед дозами 2, 3, 4 і 7 [12].

В інструкціях до обох препаратів і документах AUR (Appropriate Use Recommendations) принципи ведення загалом збігаються: продовжувати лікування при легких безсимптомних знахідках у відібраних клінічних ситуаціях; тимчасово призупиняти прийом при симптомній або помірній/тяжкій ARIA; повторно оцінювати стан за допомогою MPT у динаміці; припиняти терапію при тяжких або рецидивних високоризикових патернах, макрогеморагії або тяжких клінічних подіях [4, 6, 9, 12, 30].

Впровадження в практику

Відбір пацієнтів (підтвердження діагнозу, стадіювання, протипоказання)

Мінімальний алгоритм більше не є суто «когнітивним», він передбачає: 1) підтвердження стадії синдрому (МСІ/легка деменція внаслідок ХА); 2) біологічне підтвердження амілоїдної патології (PET, CSF); 3) визначення генотипу ApoE для консультування щодо ризиків; 4) проведення MPT-скринінгу геморагічного ризику; 5) оцінку конкуруючих коморбідних станів і потребу в антикоагуляції; 6) узгодження рішення з цілями пацієнта та його переносністю навантаження моніторингом/наглядом [6, 9, 12, 30].

EMA (European Medical Agency) встановлює жорсткішу межу «користь—ризик»: як Leqembi, так і Kisunla в Європейському Союзі (ЄС) дозволені для пацієнтів з однією або без копій гена ApoE4, у поєднанні з програмами мінімізації ризиків із контрольованим доступом [21, 22]. Ця розбіжність політик із широким маркуванням у США пояснює, чому «популяція, придатна для лікування», є залежною від регулятора та системи охорони здоров'я, а не фіксованою біологічною константою.

Логістика інфузій, потужності MPT, подальше спостереження, прихильність до лікування

Організаційно це є терапії з високим порогом впровадження: повторні інфузії, планові MPT, ургентні MPT при появі симптомів і мультидисциплінарний тріаж для ухвалення рішень щодо ARIA. Покриття CMS у США прив'язане до інфраструктури Coverage with Evidence Development, зокрема з архітектурою досліджень/реєстрів та очікуваннями щодо репрезентативності [27].

Отже, готовність системи є проблемою пропускної здатності не меншою мірою, ніж проблемою фармакології: «вузькі місця» візуалізації, доступність інфузійних місць (chair/slots) й інтерпретація спеціалістами визначають реальний доступ. У документах AUR зазначено, що умови центрів клінічних випробувань не відтворюються автоматично в рутинній практиці [6, 30].

Лікарські взаємодії та взаємодії «препарати—захворювання» (антикоагулянти/антиагреганти, питання тромболізу, артеріальна гіпертензія)

Обидві інструкції для застосування в США потребують обережності при одночасному застосуванні антикоагулянтів й антитромботичних засобів і свідчать про складність прийняття рішень щодо тромболізу, коли вогнищева неврологічна симптоматика може відображувати ARIA, а не ішемічний інсульт [9, 12]. Інструкція до донанемабу також вносить до протипоказів контрольовану артеріальну гіпертензію та тяжке ураження білої речовини в межах практичної оцінки ризику [12].

Клінічним наслідком є модель спільного ведення на стику неврології та фармакології: рішення щодо лікування неможливо відокремити від контролю судинних чинників ризику й алгоритмів ведення гострих неврологічних станів.

«Межі» хворобомодифікаційної терапії: що препарати можуть реально забезпечити

Клінічна значущість і пацієнт-орієнтовані результати

На рівні групи обидва антитіла сповільнюють погіршення стану пацієнта, але жодне з них не зупиняє і не повертає його назад [34, 37]. У зіставленні з узагальненнями щодо MCI середні міжгрупові відмінності у випробуваннях є часто нижчими за порогові, які зазвичай інтерпретують як індивідуально значущі в аналогічні часові вікна [26]. Коректна інтерпретація цих даних така: користь від зазначених препаратів є реальною, але певна підгрупа пацієнтів, імовірно, отримує клінічно суттєву затримку погіршення, тоді як у багатьох пацієнтів спостерігається невелика абсолютна різниця в ефективності у порівнянні з плацебо. Це підтримує стандарт консультування з акцентом на повідомленні абсолютного ефекту (наприклад, різниця за CDR-SB за 18 міс), а не на поданні результатів лише у відсотках.

Зовнішня валідність і доступність лікування

Узагальненість обмежується відбором учасників у клінічних випробуваннях і МРТ/судинними критеріями вилучення. У популяційно-орієнтованому аналізі Mayo Clinic серед осіб із біомаркер-позитивними MCI/легкою деменцією лише 8 % відповідали повній критеріальній придатності до випробування леканемабу після застосування критеріїв

вилучення [29]. У шведській популяційній когорті лише 10,3 % пацієнтів відповідали показанням до лікування, а 6,2 % 70-річних осіб могли бути придатними до випробування леканемабу без чинників, що потребують особливої обережності [8].

Щодо справедливості й доступу є негайними: центри з інфраструктурою МРТ й інфузій можуть впроваджувати лікування, недостатньо забезпечені системи — ні. Ризик полягає в географічній і соціально-економічній концентрації доступу до хворобомодифікаційної терапії.

Регуляторна наука й сурогатні кінцеві точки

Регуляторні шляхи відображують різні філософії доказовості. Рішення в США включали як біомаркери, так і клінічні результати, а формулювання щодо безпечності еволюціонували в міру накопичення постмаркетингових доказів [5, 31, 32]. Політика покриття CMS чітко розрізняє підходи, що ґрунтуються на сурогатних показниках або на прямий клінічний ефект, через вимоги CED [27].

Авторизація в ЄС передбачає показання з генотиповими обмеженнями та програми контрольованого доступу, фактично звужуючи популяцію ризику на рівні політики [21, 22]. Ця розбіжність демонструє, що хворобомодифікація не є суто біологічною категорією, а також постає як регуляторний конструкт, сформований толерантністю до ризику.

Економіка охорони здоров'я та альтернативні витрати

Економічні оцінки в США та ЄС виявили, що за нинішнього ціноутворення як у США ціннісна пропозиція є проблемною. У моделях США леканемабу не був економічно ефективним порівняно зі стандартною допомогою в базових сценаріях, а лише тоді, коли річна ціна знижувалася нижче ніж 5100 дол. США в одному аналізі цільової стратегії [28]. Оголошена виробником оптова ціна запуску (WAC) LEQEMBI у США становила 26 500 дол. США на рік [11]. ICER (Institute for Clinical and Economic Review) зазначає, що за такої оптової ціни леканемабу перевищує типові порогові економічної доцільності, а орієнтовна ціна, що відповідає рівню клінічної користі для здоров'я, для нього становить 8900—21 500 дол. США на рік (тобто потребує суттєвого дисконту від WAC) [23].

Для донанемабу опубліковані моделі США дають змішані результати та є чутливими до припущень: ранній аналіз JAMA Neurology оцінив високі додаткові витрати й визначив «ціннісно-обґрунтовані» ціни нижчими за припущені річні витрати на придбання [33], тоді як пізніша модель обмеженої тривалості лікування оцінила економічно виправдані ціни як 44 691—80 538 дол. США залежно від порогів готовності платити й перспективи аналізу [1]. Важливо, що остання оцінка є модельною та пов'язаною зі спонсором, тому її політичну інтерпретацію слід здійснювати обережно.

У Швеції аналіз із позиції платника формальної допомоги оцінив економічно ефективну ціну лека- немабу як 33 886 шведських крон/рік і дійшов вис- новку, що економічна ефективність малоймовірна за преїскурантної ціни США [40].

У сукупності альтернативні витрати є нетри- віальними: МРТ-«слоти», інфузійні ресурси та час фахівців, спрямовані на програми mAb, можуть витіснити інші високоартісні (за користю) послуги для пацієнтів із деменцією та в геріатрії.

Майбутні напрями: зниження ARIA, підвищення користі, комбіновані стратегії (анти-tau, протизапальні, синаптичні мішені)

Зниження ARIA тепер є змінною дизайну, а не фіксованою «часткою» класу. Модифікація титрації донанемабу зменшила ARIA-E (зокрема із симп- томними подіями), зберігаючи зменшення амілоїд- ного навантаження в короткому часовому проміж- ку, що підтримує цілеспрямоване конструювання схеми введення препарату так, щоб покращити баланс між ефективністю і безпечністю як практич- ну стратегію підвищення безпечності [38, 41]. Па- ралельна робота з удосконалення візуалізаційного супроводу надає аргументи на користь жорсткіших протоколів МРТ і чіткіше визначених маршрутів/ алгоритмів для гострої неврології [4].

Точкове збагачення (precision enrichment), імо- вірно, вийде за межі простої амілоїд-позитивності до інтегрованого фенотипування ризику/користі (генотип ApoE, вихідний судинний тягар за МРТ, стадія tau, слабкість, коморбідність пацієнтів). Біо- логічні стельові ефекти монотерапії, спрямованої лише на амілоїд, обґрунтовують комбіновані стра- тегії, націлені на поширення tau, нейрозапалення, синаптичну стійкість й еластичність [2, 3].

Дані нижчої визначеності (конференції/прес- релізи) вказують на поточні зусилля щодо вдоскона- лення формуляцій (препаративних форм) і підбору терапії за стадіями, зокрема з досліджуваним під- шкірним леканемабом та додатковими аналізами в популяціях із низьким tau, однак ці сигнали потре- бують підтвердження в рецензованих публікаціях перед тим, як змінювати стандартну практику [10].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн роботи, пошук, відбір і критичний аналіз літератури, написання рукопису, підготовка таблиць, оформлення посилань і бібліографії, остаточне затвердження рукопису — О.М. Миронець; наукова супервізія роботи, перегляд рукопису та затвердження фінальної версії, організаційний супровід подання — С.М. Шоломон.

Обмеження наявної доказової бази

Поточні докази обмежені відносно короткою тривалістю плацебо-контрольованої фази, селек- тивними популяціями випробувань і неповною ха- рактеристикою довгострокової безпеки в умовах коморбідностей і поліпрагмазії. Порівняння ви- пробувань структурно конфундовані. Економічні результати значною мірою залежать від моделі й чутливі до припущень щодо тривалості лікування, персистування ефекту та компенсації витрат на медичне обслуговування [1, 28, 40]. Нерецензо- вані оновлення враховували лише як попередній орієнтир для подальших досліджень, їх не слід трак- тувати як докази ефективності.

Висновки

Антиамілоїдна імунотерапія перетнула важли- вий науковий поріг: леканемаб і донанемаб про- демонстрували здатність модифікувати ключову біологію хвороби Альцгеймера та вимірювано сповільнювати клінічне погіршення на ранній симп- томній стадії. Цього достатньо, щоб назвати ці препарати біологічно хворобомодифікувальними, але недостатньо, щоб заявити про необмежену клінічну трансформацію. Є чітка поточна межа хво- робомодифікувальної терапії: сповільнення, але не зупинка чи реверс; вибіркова користь у ретельно фенотипованих пацієнтів; менеджмент безпечнос- ті, в якому домінує ARIA; впровадження, обме- жене інфраструктурою МРТ, інфузій та політикою платників. Тому контраверсійна, але узгоджена з доказами позиція є такою: ці препарати вже нині слід застосовувати у ретельно відібраних пацієнтів і відповідних системах, уникаючи перебільшень та враховуючи ризики. Ця межа може істотно зміститися, якщо майбутні докази продемонстру- ють: 1) стійке багаторічне клінічне «розходження» збереженої функції після припинення лікування, 2) нижчу частоту ARIA завдяки валідованій оптимі- зації режимів, 3) точніше прогнозування на рівні конкретного пацієнта клінічно значущої користі, 4) відтворювану економічну ефективність за умов реального надання допомоги.

Література

- Boustani M, Doty EG, Garrison Jr LP, Smolen LJ, Klein TM, Murphy DR, et al. Estimating the Economically Justifiable Price of Limited-Duration Treatment with Donanemab for Early Symptomatic Alzheimer's Disease in the United States. *Neurol Ther.* 2024;13:1641-59. doi: 10.1007/s40120-024-00649-y.
- Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2020;23:1183-93. doi: 10.1038/s41593-020-0687-6.
- Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation.* 2023;20:165. doi: 10.1186/s12974-023-02853-3.
- Cogswell PM, Andrews TJ, Barakos JA, Barkhof F, Bash S, Benayoun MD, et al. Alzheimer Disease Anti-Amyloid Immunotherapies: Imaging Recommendations and Practice Considerations for Monitoring of Amyloid-Related Imaging Abnormalities. *Am J Neuroradiol.* 2025;46:24-32. doi: 10.3174/ajnr.A8469.
- Commissioner O of the. FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval [Internet]. FDA. FDA; 2025 [cited 2026 Feb 10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>. Accessed 10 Feb 2026.
- Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10:362-77. doi: 10.14283/jpad.2023.30.
- De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell.* 2016;164:603-15. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056.
- Dittrich A, Westman E, Shams S, Skillbäck T, Zetterberg H, Blennow K, et al. Proportion of Community-Dwelling Individuals Older Than 70 Years Eligible for Lecanemab Initiation: The Gothenburg H70 Birth Cohort Study. *Neurology.* 2024;102:e209402. doi: 10.1212/WNL.0000000000209402.
- Eisai Inc. LEQEMBI (lecanemab-irmb) injection, for intravenous or subcutaneous use: prescribing information [Internet]. Nutley, NJ: Eisai Inc.; 2025 Aug. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf. Accessed 11 Feb 2026.
- Eisai Presents New Leqembi® (Lecanemab-Irmb) Investigational Subcutaneous Formulation Interim Study Results and Clinical Improvement Data in Earlier Stages of Early Alzheimer's Disease from Additional Analyses of Clarity Ad at the Clinical Trials on Alzheimer's Disease (Ctad) Conference. News Release-News Release-2023 [Internet]. Eisai Co Ltd. [cited 2026 Feb 20]. <https://www.eisai.com/news/2023/news202368.html>. Accessed 20 Feb 2026.
- Eisai's Approach to U.S. Pricing for Leqembitm (Lecanemab), a Treatment for Early Alzheimer's Disease, Sets Forth our Concept of «Societal Value Of Medicine» in Relation to «Price of Medicine». News Release-News Release-2023 [Internet]. Eisai Co Ltd. [cited 2026 Feb 12]. <https://www.eisai.com/news/2023/news202302.html>. Accessed 12 Feb 2026.
- Eli Lilly and Company. KISUNLA (donanemab-azbt) injection, for intravenous use: Prescribing Information [Internet]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2025 July. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761248s004lbl.pdf.
- Gueorguieva I, Willis BA, Chua L, Chow K, Ernest CS, Shcherbinin S, et al. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113:1258-67. doi: 10.1002/cpt.2875.
- Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain.* 2023;146:4414-24. doi: 10.1093/brain/awad188.
- Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021;27:954-63. doi: 10.1038/s41591-021-01382-x.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* New York, N.Y.; 1992;256:184-5. doi: 10.1126/science.1566067.
- Hayato S, Takenaka O, Sreerama Reddy SH, Landry I, Reyderman L, Koyama A, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of amyloid positron emission tomography and plasma biomarkers for lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2022;11:1578-91. doi: 10.1002/psp4.12862.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018;14:535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Johannesson M, Söderberg L, Zachrisson O, Fritz N, Kylefjord H, Gkanatsiou E, et al. Lecanemab demonstrates highly selective binding to A β protofibrils isolated from Alzheimer's disease brains. *Mol Cell Neurosci.* 2024;130:103949. doi: 10.1016/j.mcn.2024.103949.
- Kepp KP, Robakis NK, Høiland-Carlson PF, Sensi SL, Vissel B. The amyloid cascade hypothesis: an updated/critical review. *Brain J Neurol.* 2023;146:3969-90. doi: 10.1093/brain/awad159.
- Kisunla. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla>. Accessed 10 Feb 2026.
- Leqembi. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>. Accessed 10 Feb 2026.
- Lin GA, Whittington MD, Wright W, Agboola F, Herron-Smith S, Pearson SD, et al. Beta-Amyloid Antibodies for Early Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Evidence Report [Internet]. Institute for Clinical and Economic Review; 2023 Apr. https://icer.org/wp-content/uploads/2024/10/ICER_Alzheimers-Disease_Final-Report_For-Publication_100324.pdf.
- Majid O, Cao Y, Willis BA, Hayato S, Takenaka O, Lalovic B, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of safety (ARIA -E and isolated ARIA -H) of lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2024;13:2111-23. doi: 10.1002/psp4.13224.
- Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021;384:1691-704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
- Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. *Alzheimers Dement.* 2024;20:3352-63. doi: 10.1002/alz.13770.
- NCD — Monoclonal Antibodies Directed Against Amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease (AD) (200.3) [Internet]. [cited 2026 Feb 12]. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?ncdid=375>. Accessed 12 Feb 2026.
- Nguyen HV, Mital S, Knopman DS, Alexander GC. Cost-Effectiveness of Lecanemab for Individuals With Early-Stage Alzheimer Disease. *Neurology.* 2024;102:e209218. doi: 10.1212/WNL.0000000000209218.
- Pitcock RR, Aakre JA, Castillo AM, Ramanan VK, Kremers WK, Jack CR, et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology.* 2023;101:e1837-49. doi: 10.1212/WNL.0000000000207770.
- Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, et al. Donanemab: Appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12:100150. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100150.
- Research C for DE and. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. FDA [Internet]. FDA; 2024 [cited 2026 Feb 10]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Accessed 10 Feb 2026.
- Research C for DE and. FDA to recommend additional, earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer's disease taking Leqembi (lecanemab). FDA [Internet]. FDA; 2025 [cited 2026 Feb 11]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>. Accessed 11 Feb 2026.
- Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. *JAMA Neurol.* 2022;79:478. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0315.
- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAIL-BLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
- Sin M-K, Zamrini E, Ahmed A, Nho K, Hajjar I. Anti-Amyloid Therapy, AD, and ARIA: Untangling the Role of CAA. *J Clin Med.* 2023;12:6792. doi: 10.3390/jcm12216792.
- Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012;11:241-9. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70015-7.
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

38. Wang H, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, Khanna R, Otero Svaldi D, Gueorguieva I, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. *Alzheimers Dement*. 2025;21:e70062. doi: 10.1002/alz.70062.
39. Webster SD, Galvan MD, Ferran E, Garzon-Rodriguez W, Glabe CG, Tenner AJ. Antibody-mediated phagocytosis of the amyloid beta-peptide in microglia is differentially modulated by C1q. *J Immunol*. Baltimore, Md.: 1950; 2001;166:7496-503. doi: 10.4049/jimmunol.166.12.7496.
40. Xia X, Aye S, Frisell O, Aho E, Handels R, Li Y, et al. The Cost-Effective Price of Lecanemab for Patients with Early Alzheimer's Disease in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2025;43:1251-66. doi: 10.1007/s40273-025-01527-7.
41. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, Khanna R, Evans CD, Lu M, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2025;82:461. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.0065.

O.M. MYRONETS, S.M. SHOLOMON

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Anti-amyloid immunotherapy in early Alzheimer's disease: lecanemab and donanemab — evidence base, ARIA and the limits of disease-modifying therapy (review)

Anti-amyloid monoclonal antibodies (mAbs) have shifted the therapeutic landscape of Alzheimer's disease from purely symptomatic management toward biologically targeted intervention. Lecanemab and Donanemab are the first agents to demonstrate statistically significant slowing of clinical decline in randomized phase III trials, alongside a pronounced reduction in amyloid burden.

Objective — to provide an evidence-based, critical narrative assessment of lecanemab and donanemab in early AD, with emphasis on interpretation of efficacy, ARIA (amyloid-related imaging abnormalities), generalizability of findings, health system feasibility, and the practical limits of classifying these interventions as disease-modifying therapies.

Materials and methods. A narrative synthesis was conducted of primary clinical trial publications, pharmacological and biomarker studies, current regulatory documents from the United States and the European Union, practical MRI/ARIA guidance, population eligibility analyses, and pharmacoeconomic evaluations, with the evidence base defined as of February 6, 2026. Conference data and press releases were considered as lower-certainty evidence.

Results. Both mAbs demonstrate modest absolute clinical effects over 18 months or 76 weeks (depending on protocol). For lecanemab: a CDR-SB difference of approximately -0.45 at 18 months. For donanemab: an iADRS difference of approximately $+2.9$ to $+3.25$ at 76 weeks, or a CDR-SB difference of -0.67 to -0.70 depending on the population. Biomarker changes exceed clinical effects. ARIA (amyloid-related imaging abnormalities), as a consequence of this therapeutic approach, is common, genotype-dependent, and central from an organizational standpoint to treatment safety. The benefit/risk ratio is most favorable in carefully selected patients at early stages when treatment is delivered within programs with access to MRI. Extrapolation to broader populations in routine practice is limited by restricted access, substantial monitoring burden, and economic trade-offs.

Conclusions. Anti-amyloid mAbs are biologically disease-modifying but clinically constrained: they slow progression rather than halt or reverse the disease. Their current role is conditional, infrastructure-dependent, and ethically linked to transparent communication regarding modest average benefit, nontrivial ARIA risk, and unequal access.

Keywords: Alzheimer's disease, lecanemab, donanemab, amyloid-related imaging abnormalities, disease modifying therapy, cerebral amyloid angiopathy, health economics.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Миронець ОМ, Шоломон СМ. Антиамілоїдна імунотерапія ранньої хвороби Альцгеймера: леканемаб і донанемаб — доказова база, ARIA та межі терапії, що модифікує перебіг захворювання (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2026;1:11-19. doi: 10.30978/UNJ2026-1-11.

Myronets OM, Sholomon SM. (Anti-amyloid immunotherapy in early Alzheimer's disease: lecanemab and donanemab — evidence base, ARIA and the limits of diseasemodifying therapy (review)). *Ukrainian Neurological Journal*. 2026;1:11-19. <http://doi.org/10.30978/UNJ2026-1-11>. Ukrainian.